

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N°

427

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Françoise, Simone, Odile PERSET-LAMALLE

Née le 18 Mai 1941 à MEUDON (92)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UN CAS D'ALYMPHOCYTOSE
CONGENITALE TRAITÉE PAR TRANSFUSION
DE CELLULES MÉDULLAIRES A LA NAISSANCE

Président : Monsieur Julien MARIE (Président)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI*

1969

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--

Année 1969

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Françoise, Simone, Odile PERSET-LAMALLE

Née le 18 mai 1941 à Meudon (92)

Externe des Hôpitaux de Paris

--

Présentée et soutenue publiquement
le

--

A PROPOS D'UN CAS D'ALYMPHOCYTOSE
CONGENITALE TRAITEE PAR TRANSFUSION DE
CELLULES MEDULLAIRES A LA NAISSANCE

--

Président : Monsieur Julien MARIE (Professeur)

--

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS - 6ème
1969



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), BENARD (H), BERNARD (E),
 BINET (L), BULLIARD (H), CATHALA (J), CHABROL (E),
 CHAILLEY-BERT (P), CHEYMOL (J), COSTE (F.),
 DEBRE (R), DECHAUME (M), GALLIARD (H), GAUDARD
 d'ALLAINES (F.de), GENNES (L.de), GIROUD (A),
 HAZARD (R), HEUYER (G), LACOMME (M), LAMY (M),
 LAROCHE (G), LELONG (M), LEVY (Mlle J), LEVY-
 SOLAL (E), LIAN (C), MADURO (R), MARCHAL (G),
 MATHIEU (P), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P),
 PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D),
 PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RENARD (G), SENEQUE (J),
 STROHL (A), TANON (L), TURPIN (R), VERNE (J).

DOYEN

Georges BROUET

1er assesseur

Daniel BARGETON

2e assesseur

Jean GOSSET

A - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	{ DELMAS (A)
.....	{ HUARD (P)
à titre personnel	CABROL (Ch)
- -	OLIVIER (G)
Anatomie et Cytologie patho-	DELARUE (J)
logiques à titre personnel	NEZELOF (Ch)
- -	ORCEL (L)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.F)
.....	{ DESGREZ (P)
.....	{ POLONOVSKI (J)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G)
à titre personnel	CARTIER (P)
- -	DREYFUS (J.Cl)
Biologie médicale (à titre per-	BOURLIERE (F)
sonnel)	HARTMANN (L)
.....	{ BUGNARD (L)
Biophysique médicale	{ DJOURNO (A)
.....	{ DOGNON (A)

Biophysique médicale		
à titre personnel		KELLERSHOHN (L)
-	-	GOUGEROT (L)
-	-	ROUCAYROL (J.Cl)
Cancérologie expérimentale		MATHE (G)
Génétique fondamentale		LEJEUNE (J)
	{	COUJARD (R)
Histologie et Embryologie	{	TUCHMANN-
	{	DUPLESSIS (H)
à titre personnel		RACADOT (J)
Microbiologie		FASQUELLE (R)
Bactériologie et Virologie		TOURNIER (P)
à titre personnel		BARBIER (P)
Parasitologie		LARIVIERE (M)
Pathologie expérimentale et comparée		MERKLEN (F.P)
à titre personnel		LOEPER (J)
Pharmacologie	{	BOISSIER (J.R)
	{	LECHAT (P)
	{	BARGETON (D)
Physiologie	{	MALMEJAC (J)
	{	PARROT (J)
à titre personnel		DEJOURS (P)
Physiologie et biologie appliquée aux sports		SCHERRER (J)

B - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

I°- Médecine

Biologie médicale		FAUVERT (R)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie		COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive		BOYER (J)
Médecine du Travail		DESOILLE (H)
Médecine légale, droit médical et déontologie		DEROBERT (L)
Pathologie exotique		BRUMPT (L.C)
	{	BUGE (A)
	{	BRICAIRE (H)
Pathologie médicale	{	CORNET (A)
	{	HOUSSET (E)
	{	LAROCHE (Cl.)

Pathologie médicale

à titre personnel	AZERAD (E)
- -	BOUR (H)
- -	BROCARD (H)
- -	CAROLI (J)
- -	FACQUET (J)
- -	LAMBLING (A)
- -	LAUNAY (Cl.)
- -	PAYET (M)
- -	PERRAULT (M)
- -	SIGUIER (F)
- -	WORMS (R)
- -	BOUVIER (J)

Pathologie respiratoire TURIAF (J)

Pathologie et Thérapeutique

générales	MAURICE (P)
Thérapeutique	LAMOTTE (M)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J)
- - (Broussais)	SOULIE (P)
Clinique dermatologique (St-Louis)	DUPERRAT (F)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
à titre personnel	BASTIN (R)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
à titre personnel (neuro- psychiatrie)	PICHOT (P)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
à titre personnel	LHERMITTE (F)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)

Clinique des maladies du sang					BERNARD (J)
(Broussais)					ANDRE (R)
à titre personnel (hématologie)					BOUSSER (J)
-	-	-			DREYFUS (B)
-	-	-			DEPARIS (M)
		(	Bicêtre		MILLIEZ (P)
			Broussais		PEQUIGNOT (H)
			Cochin		BARIETY (M)
Cliniques médi-			Hôtel-Dieu		DREYFUS (G)
cales			Pitié		BOUDIN (G)
			Saint-Antoine		CONTE (M)
			-		KOURILSKY (R)
			-		JUSTIN-
Clinique médicale propédeutique					BESANCON (L)
(Broussais)					
Clinique thérapeutique médicale					LEMAIRE (A)
(Saint-Antoine)					
Clinique et Séméiologie médicales					DOMART (A)
(Antoine-Chantin)					BOUVRAIN (Y)
Séméiologie médicale (Lariboisière)					RAMBERT (P)
-	-		(Pitié)		WOLFROMM (R)
-	-		(Rothschild)		
Clinique d'Hydrologie et de Cli-					DEBRAY (Ch)
matologie (Bichat)					GIBERTON (A)
à titre personnel					
Clinique médico-sociale du diabète					
sucré et des maladies métaboliques					DEROT (M)
(Hôtel-Dieu)					HAMBURGER (J)
Clinique néphrologique (Necker)					RICHET (G)
à titre personnel					CROSNIER (J)
-	-				
Clinique de Génétique médicale					ROYER (P)
(Enfants-Malades)					
Clinique des maladies des enfants					MOZZICONACCI (P)
(Enfants-Malades)					
Clinique médicale infantile et de					MARIE (J)
pédiatrie sociale (Enfants-Malades)					BRISSAUD (H)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)					LESOBRE (R)
à titre personnel					
Clinique de pédiatrie et de pué-					THIEFFRY (S)
riculture (Saint-Vincent-de-Paul)					

MM.

Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G)
à titre personnel	KREIS (B)
- -	MEYER (A)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A)
Electroradiologie	{ LEDOUX-
	{ LEBARD (M)
	{ LEFEBVRE (J)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
à titre personnel	FISCHGOLD (H)
- -	TUBIANA (M)
- -	CHERIGIE (E)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SEZE (S.de)
Clin. toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M)
2°- <u>Chirurgie</u>	
Anesthésiologie	VOURC'H (G)
	{ LAURENCE (G)
Pathologie chirurgicale	{ KUSS (R)
	{ N...
à titre personnel	RAMADIER (J)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A)
Chaires de Cliniques :	
Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H)
à titre personnel	BREHANT (J)

MM.

Cliniques chirurgicales	{ Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
	{ -	BAUMANN (J)
	{ Cochin	LEGER (L)
	{ Hôtel-Dieu	PATEL (J)
	{ St-Antoine	GOSSET (J)
	{ Salpêtrière	SICARD (A)
	{ Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)		POILLEUX (F.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Saint-Louis)		DEBEYRE (J)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Foch)		PADOVANI (P)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Beaujon)		CAUCHOIX (J)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)		JUDET (R)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M)
à titre personnel		CHIGOT (P.L)
Clinique de chirurgie cardiovasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J)
à titre personnel		GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J)
Clinique obstétricale (Baudelocque)		LEPAGE (F)
Clinique obstétricale (Saint-Antoine)		MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M)
à titre personnel		LEBEAU (J.)

	MM.
Clinique ophtalmologique(Cochin)....	BREGEAT (P)
" " (Hôtel-Dieu)....	OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEUX (P)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P)
" " (Necker)	COUVELAIRE (R)

C - PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D)
Bactériologie	LE MINOR (L)
	{ CARTIER (P)
Biochimie médicale	{ GONNARD (P)
	{ NORDMANN (J)
Chirurgie	CERBONNET (G)
	{ BESSIS (M)
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER (G)
	{ BLANCHER (G)
Hygiène	{ CORRE-HURST (Me L)
	{ CECCAL (P)
Médecine légale	{ H. DENGUE (A)
	{ FOURNIER (E)
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M)
Maladies infectieuses	DUPONT (V)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G)
Pédiatrie	ROSSIER (A)
	{ COURSAGET (J)
Physique médicale	{ GREMY (F)
	{ PELLERIN (P)
	{ DURAND (J)
Physiologie	{ GIRARD (Fr.)
	{ HUGELIN (A)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A)
Pharmacologie	SCHMITT (H)

D - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVER- SITES ETRANGERES

Pathologie chirurgicale	RUDLER (J)
	Pr.s.ch.

E - PROFESSEURS ASSOCIES

	MM.
Hormonologie	MORICARD (R)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D)
Néphrologie	MAXWELL (M)
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Conseiller administratif	M. SALLIER (G)
Conservateur en Chef de la Bi- bliothèque	{ M.le Docteur H.AHN (A)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mme FORGET (F) { Mlles DUMITRE (P), { LAURENT(H), LE NOIR(G)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J) { Mlles DUROZOY(M.F) { ROBERGE (D), { LE QUANG LINH (G), { REUGE (M)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes GRANDS-PARENTS

A mes PARENTS

A mes BEAUX-PARENTS

A qui je dois beaucoup

En témoignage de mon
affection

A mon MARI

A mon FILS

A mes FRERES

A ma BELLE-SOEUR, à mon BEAU-FRERE

Avec toute mon affection

A tous les MIENS

A mes AMIS

A Monsieur le Professeur Julien MARIE

Professeur à la Faculté de Médecine
de Paris

Médecin des Hôpitaux

Commandeur de la Légion d'Honneur

Pour l'honneur qu'il me fait
en acceptant de présider
cette thèse

Et en témoignage de reconnais-
sance pour son enseignement
et sa bienveillance

A Monsieur le Professeur Agrégé HENNEQUET

Ma profonde gratitude pour
l'enseignement qu'il m'a
donné

Et ma reconnaissance pour le
sujet de cette thèse qu'il
a bien voulu me confier

A Monsieur le Professeur MANDE

Qu'il veuille trouver ici
l'expression de ma reconnaissance pour son enseignement lors de mes débuts en pédiatrie

A mes Maîtres d'EXTERNAT

Monsieur le Docteur BARRAGUE

Monsieur le Docteur PERRAULT

Monsieur le Professeur BROCARD

Monsieur le Professeur CANIVET

Monsieur le Professeur CONTE

Monsieur le Docteur MASPETIOL

Pour leur aide et leurs
encouragements

Tous mes remerciements

A PROPOS D'UN CAS D'ALYMPHOCYTOSE
CONGENITALE TRAITEE PAR TRANSFUSION DE
CELLULES MEDULLAIRES A LA NAISSANCE

-:-

INTRODUCTION

L'alymphocytose congénitale décrite en 1950 par Glanzman et Riniker entre dans le cadre des déficits immunitaires de l'enfant. Les principaux caractères en sont : une aplasie thymique et lymphoïde, une lymphopénie, une agammaglobulinémie, maladie familiale liée au sexe semble-t-il.

L'observation que nous avons pu faire dans le service du Professeur Julien Marie est particulière en deux points : un traitement visant à restaurer l'immunité (greffe de cellules médullaires) fut tentée dès la naissance chez un enfant apparemment sain.

Enfin, la greffe semble avoir été responsable d'une réaction du greffon contre l'hôte entraînant la mort de l'enfant en 16 jours.

Nous adopterons le plan suivant :

Dans une première partie : présentation de l'observation personnelle.

Dans une seconde partie : reprise des cas d'alymphocytoses traités et bilan.

Enfin, discussion du syndrome observé dans le cas présent (réaction du greffon contre l'hôte) et réflexion sur le syndrome alymphocytosique.

-:-

OBSERVATION PERSONNELLE

Du fait d'un diagnostic d'alymphocytose congénitale très précoce, porté le premier jour de la vie, chez un nouveau-né du sexe masculin, une tentative de restauration des fonctions immunitaires est tentée rapidement; on pratique une greffe médullaire le sixième jour de la vie.

Il s'agit d'un enfant hospitalisé dès la naissance en raison de ses antécédents familiaux : en effet, si une soeur de cinq ans est bien portante, deux frères atteints d'alymphocytose congénitale sont décédés antérieurement dans le service, l'un à six mois, l'autre à trois mois, une greffe thymique ayant été pratiquée chez ce dernier.

- La grossesse s'est déroulée normalement. Au deuxième et troisième mois, les hémogrammes de la mère et l'immunoélectrophorèse des protéines sériques ont été normaux (en particulier, on ne retrouve pas le déficit en IgA découvert chez sa mère, lors de la maladie du deuxième enfant).

Au quatrième mois, une injection de 10cc de gamma-globulines est faite, la mère ayant été en contact avec un enfant atteint de rubéole.

Au sixième mois, restriction sodée en raison d'une prise de poids excessive.

Au neuvième mois le nouvel hémogramme est normal.

- L'accouchement a lieu à terme et est normal. L'enfant pèse à la naissance 3 kg 350, mesure 50 cm. Le cri est immédiat.

L'examen clinique est tout à fait normal, on note un certain degré d'erythrose du visage.

L'enfant est isolé en chambre (désinfectée par ultra-violets quinze jours auparavant).

L'examen attentif des organes lymphoïdes ne montre pas de ganglions périphériques, la rate n'est pas palpable et les amygdales ne sont pas visibles.

L'hémogramme montre une lymphopénie importante sur 32 800 globules blancs, 2 % de lymphocytes soit 656 lymphocytes /mm³.

La radio du thorax précise l'absence d'ombre thymique, le pédicule vasculaire surmontant le cœur est très étroit et de profil, l'espace clair rétrosternal est large.

Rapidement le diagnostic d'alymplocytose peut être envisagé.

Divers examens sont pratiqués :

- Calcémie 100 mg^o/100
- Phosphorémie 92 mg^o/100
- Phosphatases alcalines 6 U. Bodansky.
- Electrophorèse sur papier : 62 g/l Alb. 60 %
 - α 1.2,5 %
 - α 2.11,8 %
 - β 6,4 %
 - γ 18,7 %

- Immunocélectrophorèse : Ig G, trait normal
Ig A, trait non visible

Les hémogrammes journaliers montrent une lymphopénie persistante oscillant entre 400 et 1.000 /mm³.

Une culture de lymphocytes en présence de phyto-hémagglutinine (faite pour juger de leur aptitude à se transformer et pour dépister un éventuel chimérisme) met en évidence une absence de multiplication.

Sexe chromatinien masculin : pas de masse chromatinienne. Groupe sanguin ORh +

Une transfusion de cellules médullaires est envisagée pour tenter de restaurer les fonctions immunitaires de cet enfant, dont le déficit a été rapidement connu.

Durant les cinq jours qui précèdent la greffe médullaire l'état de l'enfant est satisfaisant.

Après une perte de poids physiologique de 250 g la courbe pondérale devient ascendante. La courbe thermique est normale, mis à part un clocher isolé le troisième jour (rapporté à la température ambiante top élevée).

Les selles sont un peu molles, la coproculture est négative. L'ictère physiologique régresse en quelques jours.

La greffe médullaire est pratiquée le septième jour.

Le donneur est un adulte jeune de sexe féminin dont on a étudié les phenotypes érythrocytaires et sériques ainsi que ceux du malade.

Phénotypes érythrocytaires.

Receveur :

OMN Ss Pl Cc DEe kk Fy^a(+) Jk^a(-) Le^a(+)^b(-)

Donneur :

OMN ss Pl cc DEe Kk Fy^a(-) Jk^a(-) Le^a(+)^b(-)

Phénotypes sériques :

Receveur :

Gm : -I, -2, 4, 8°, 10, 11, 12

Inv. : I, 2

Isf : +

Donneur :

Gm : -I, -2, 4, 8°, 10, 11, 12

Inv : -I, -2

Isf : +

Technique. Prélèvement au niveau du sternum et massifs iliaques postérieurs par sept ponctions. Ces prélèvements sont immédiatement transfusés dans la crosse de la saphène cathétérisée du nouveau-né.

Cette transfusion dure trois heures et est faite de 52 ml de suc médullaire contenant $1,4 \times 10^9$ cellules médullaires, soit approximativement $4,2 \times 10^7$ cellules lymphoïdes. La transfusion se passe sans incident.

- Evolution après la greffe.

Les quatre jours suivants (23-27 janvier), l'état est toujours satisfaisant.

La courbe thermique est normale, la prise de poids correcte. Les selles sont grumeleuses, la coproculture montre 90 % de staphylocoques pathogènes (staphylocoques du même type que celui trouvé dans le prélèvement nasal le même jour). Il n'y a pas de levure

dans les selles.

L'examen est toujours normal, pas de muguet, aucun ganglion n'est palpable, la rate n'est pas perçue. La peau est normale, sans éruption.

Les hémogrammes inchangés montrent :

- des globules rouges entre 5,5 et 6 M
 - des globules blancs entre 13 000 et 18 000 avec une lymphocytose à 2-3 % soit moins de 500/mm³ ; les monocytes augmentent tandis que le chiffre des polynucléaires s'abaisse
- Puis brusquement (27 janvier) vont apparaître des signes anormaux :
- Le onzième jour, une courbe de poids stationnaire,
une température à 37°8
dans la soirée,
une certaine apathie
 - A partir du 12e jour les évènements se précipitent.

1) Apparaît un syndrome fébrile avec température entre 38 et 39° pendant 6 jours. Les recherches (hémoculture, uroculture) restent négatives. Seule la coproculture est positive d'abord un staphylocoque pathogène puis un colibacille IIIB4.

- la radio pulmonaire est normale
- les tympanes sont normaux.

Les numérations formules sanguines montrent une baisse des polynucléaires entre 7 à 12 000 On donne 0,50 g de Totapan per os.

2) Un syndrome digestif. L'enfant refuse une partie de ses biberons, vomit, les selles deviennent diarrhéiques, présence d'un colibacille IIIB4 résistant à tous les antibio-

tiques testés in vitro.

On donne I M 5 unités de colimycine per os.

3) Un syndrome cutané : un exanthème de type morbilliforme apparaît cinq jours après la transfusion sur tout le corps, les éléments s'étalent en larges placards, légèrement infiltrés, ménageant des intervalles de peau saine, à contours polycycliques. L'infiltration sous-cutanée est très évidente au niveau de la face et du thorax.

L'éruption morbilliforme s'efface le 2 février mais l'aspect érythrosique des téguments persiste ainsi que l'infiltration sous-cutanée, de type scléroedème, principalement au niveau des membres. Une biopsie cutanée faite le 4 février est normale.

4) Un syndrome méningé : une ponction lombaire systématique le révèle le 31 janvier - 93 éléments/mm³ dont :

polynucléaires 3 %
cel. endothéliales 54 %
lymphocytes 40 %
cel. plasmocytoïdes 3 %

Dans le liquide céphalo-rachidien, présence de cellule hyperbasophiles évoquant une réaction immunologique comme on le voit dans les réactions du greffon contre l'hôte (Schneider).

albumine = 2 g 50 ‰
Chlore = 110 meq ‰
glucose 0,45 g ‰

L'étude immuno-électrophoretique de ce liquide révèle des immunoglobulines en quantité équivalente à celle du sang.

Durant cette période, en raison des troubles digestifs - anorexie, vomissements, diarrhée -

on perfuse l'enfant à partir du 28 janvier.

Les quatre derniers jours : du 5 au 8 février

- La situation se dégrade bien que la température redevienne normale
- La diarrhée augmente, la coproculture cependant est négative
- Vont apparaître des éléments nouveaux.

1) Des convulsions le 5 février, généralisées d'abord jugulées par 30 gouttes d'hémineurine, puis par du chloral.

Des accès d'hypertonie avec rejet de la tête en arrière.

Des troubles de la conscience.
Une hypothermie.

2) Un ictère survient en même temps.

Le foie est augmenté de volume (5 cm environ). Sa consistance est normale.

La rate n'est toujours pas palpée.

Le bilan biologique montre :

Un ionogramme sanguin, une discrète hyponatrémie 128 meq
potassium 6,6 meq ‰
chlore 109 meq ‰

Une calcémie à 85 mg ‰
Bilirubine totale à 82 mg ‰
directe à 74 mg ‰

Les transaminases sont normales
SGPT 61 u Frankel
SGOT 52 u Frankel

Les aldolases sont normales
Fructose I, 6 P aldolase 9,8 u
Fructose I P aldolase 5,1 u

La recherche des inclusions cytomégaliqes est négative.

Les hémogrammes montrent :

- globules rouges : la polyglobulie disparaît
- globules blancs : une leucopénie apparaît dans les derniers jours entre 3 et 4000 avec chute des polynucleaires

Les lymphocytes restent inférieurs à 500 à l'exception de 2 pics à 1500 le 5 et 8 février.

Les plasmocytes sont présents à un taux de 1 %.

Le myélogramme fait la veille du décès montre une lignée rouge pauvre 6 %. Les lymphocytes sont relativement nombreux 11 % ainsi que les monocytes 20 %

plasmocytes 1 %

lignée granulocytaire 62 %

Décès le 8 février alors que l'enfant a 22 jours, c'est à dire 16 jours après la transfusion.

Le tableau terminal comprend :

- Une hypotrophie : l'enfant pèse 300 g de moins que son poids de naissance
- Un ictère généralisé franc
- Un scléroedème diffus avec érythrocyanose.
- Des troubles neurologiques sans signe de localisation
- Une granulopénie et une discrète remontée des lymphocytes.

Anatomopathologie.

L'autopsie est pratiquée 11 heures après le décès.

Macroscopie

Téguments : ictère généralisé et petite érup-

tion morbilliforme.

Médiastin et région cervicale :

- thyroïde : normale
- . - thymus : en place dans la loge thymique, très petit (0,38 g)
- de nombreux prélèvements de tissus cellulaires cervico médiastinal ne mettent aucun ganglion en évidence
- poumons : parsemés de zones apoplectiques
- coeur : normal

Cavité abdominale :

- ascite de couleur citrine (300 ml)
- foie : congestif, parsemé de petits îlots jaunâtres (150 g)
- rate : congestive avec quelques îlots jaunâtres analogues à ceux du foie (10g)
- pancréas : normal, congestif
- tube digestif, reins, surrénales, normaux
- aucune formation n'est retrouvée le long du mesentere ni le long des troncs vasculaires.

Boîte crânienne :

- méninges congestives
- cerveau pesant 400 g
- moelle congestive
- sinus veineux et artères cérébrales normales

Microscopie.

1) Organes lymphoïdes.

Thymus : l'organe est réduit à sa trame réticulaire, absence de corpuscules de Hassal ; dans le tissu interstitiel péri-lobulaire on voit de rares cellules lymphoïdes et quelques mastocytes. Une parathyroïde ectopique, histologiquement normale est adhérente au thymus.

Rate : pulpe blanche tres reduite. Présence de quelques corpuscules de Malpighi ne contenant que peu de cellules lymphoïdes. Pulpe rouge tres congestive contenant de nombreux sidérocytes, quelques cellules lymphoïdes, de petites cellules basophiles. On retrouve des foyers de nécrose hémorragique disséminés dans l'ensemble de l'organe ; certains d'entre eux sont centrés par des thromboses vasculaires.

Ganglions lymphoïdes : on ne retrouve qu'une seule formation lymphoïde bien individualisée, malgré de nombreux prélèvements étagés : il s'agit d'un ganglion latéro-aortique réduit à sa trame reticulaire, il ne contient aucun follicule. Les sinus sont occupés par quelques cellules basophiles.

2) Tractus digestif.

L'iléon, l'appendice et le colon sont pratiquement depourvus de formations lymphoïdes, la muqueuse est normale la sous-muqueuse est oedématisée et infiltrée par des cellules polymorphes (rares histiocytes, quelques polynucléaires et quelques cellules plasmocitoïdes). Ces mêmes cellules sont notées dans la séreuse au voisinage des vaisseaux.

3) Autres organes.

Poumons : il existe des foyers disséminés d'alveolite hémorragique et fibrineuse, dépourvus de germes. Absence d'abcès, de filaments mycéliens, de pneumocystis carinii ou de cellules à inclusions.

A noter l'épaississement marqué de l'adventice de quelques artères (cette constatation a été faite également sur d'autres viscères). Il n'existe pas d'infiltrats peribronchiques.

Foie : Les hépatocytes présentent quelques fines vacuoles cytoplasmiques ; surcharge ferrique des cellules de Kuppfer. On note quelques foyers de nécrose acidophile des hépatocytes sans topographie précise. Cette nécrose est dépourvue de germe ou de filaments mycéliens. Petite périportite faite d'éléments cellulaires polymorphes : histiocytes, lymphocytes, cellules basophiles dont certaines plasmocytoïdes. Il n'existe pas de lésions vasculaires thrombosantes.

La moëlle osseuse est occupée par des raptus hémorragiques focaux ; elle contient quelques cellules mononucléées basophiles.

Les muqueuses linguales; oesophagienne, et trachéale ne présentent pas d'infiltrats nodulaires de la sous-muqueuse. On voit cependant quelques très rares et minuscules amas cellulaires à la jonction muqueuse/sous-muqueuse.

- dans la langue, les glandes salivaires, le pancréas, la graisse perisurrénalienne, la séreuse ileo-colique, le myocarde et le tissu épicardique, la prostate, les testicules, les muscles striés cervicaux, il existe quelques petits infiltrats cellulaires en règle centrés par des artérioles.

- Dans la paroi d'artère de gros calibre, on note des infiltrats cellulaires.
- La peau ne présente pas de modifications notables.
- Petit abcès de l'ombilic centré par des germes.
- La thyroïde et l'hypophyse sont normales.

Enfin, notons que les cellules plasmocytoïdes présentes dans les différents infiltrats sont légèrement pyroninophiles.

4) Système nerveux. (Prof. agr. Lyon)

.. L'examen macroscopique est normal.

Examen microscopique :

Il révèle la présence de nodules cellulaires disséminés sur toute la hauteur du système nerveux. Les cellules composant ces nodules sont habituellement assez volumineuses avec un noyau arrondi assez clair et un cytoplasme nettement visible.

En d'autres points, notamment au niveau des olives bulbaires et du locus niger, les nodules ont une composition moins uniforme et rappellent de très près les nodules de microglie pléiomorphe que l'on voit dans les encéphalites primitives.

On ne voit aucune figure de neuronophagie et aucun de ces amas cellulaires n'est nécrotique. Ils sont parfois situés au voisinage immédiat d'un vaisseau qui a un aspect normal. Certains vaisseaux, notamment dans la substance blanche sont partiellement ou totalement entourés par une couronne de cellules assez volumineuses, d'aspect histiocytaire rappelant celle qui composent la plupart des nodules. Il n'existe en aucun point de perivascularites lymphocytaires. Les colorations de Gram et au PAS ont montré l'absence au sein de ces nodules de tout germe et de tout filament mycelien.

Dans la substance grise, au voisinage des nodules il n'existe pas de réaction microgliale diffuse et en aucun point de rarefaction neuronale notable. Il n'y a pas d'inclusion intra-nucleaire. Dans la substance blanche les nodules n'ont pas de disposition periveineuse et ne provoquent pas de démyélinisation notable.

Ces amas cellulaires ont été retrouvés dans le cortex cérébral, dans les noyaux gris centraux en particulier dans le thalamus, dans toute la substance blanche hemisphérique où ils sont très nombreux en particulier dans la capsule interne. Au niveau du tronc cérébral les nodules sont disséminés, on en voit en particulier dans les olives bulbaires, dans le locus niger ainsi qu'au niveau de tous les faisceaux blancs. Au niveau de la moëlle, ils sont disséminés tant dans la substance grise que dans la substance blanche. Au niveau des meninges, il existe un infiltrat modéré fait de cellules histiocytaires assez volumineuses et de très exceptionnels lymphocytes. Les nodules disseminés qui ont été décrits ne sont certainement pas dûs à des embolies septiques multiples car en aucun point on ne voit de nécrose ni d'altération vasculaire, et on ne découvre ni germe ni filament mycélien. On peut certes discuter une encéphalite primitive mais les nodules n'ont pas l'aspect typique des nodules microgliaux de ces affections ; ils sont composés de cellules plus volumineuses avec un cytoplasme nettement visible et il n'existe en aucun point de périvascularité lymphocytaire. Enfin la topographie des nodules qui siègent dans la substance blanche est tout à fait différente de celle des encéphalites périveineuses.

Il y a deux possibilité pour expliquer un tel tableau : ou bien il s'agit d'une encéphalite virale dont l'aspect histologique est modifié en raison du terrain particulier sur lequel celle-ci survient.

Ou bien, beaucoup plus vraisemblablement, il s'agit de lésions directement en rapport avec la maladie de la greffe.

Résumé.

Observation d'un enfant de sexe masculin atteint d'alymphocytose congénitale. Greffe médullaire le 6e jour de la vie. L'enfant est en bon état jusqu'au 10e jour soit 5 jours après la greffe, à cette date apparaît un syndrome d'allure aigue comportant : une hyperthermie, des signes digestifs, cutanés, à type d'exanthème morbilliforme et oedème, des manifestations hépatiques (gros foie et ictère) et enfin des signes cérébro-meningés avec convulsions et troubles de la conscience. L'enfant meurt à 22 jours soit 16 jours après la greffe.

L'examen anatomo-pathologique met en évidence d'une part l'aplasie lympho-thymique, confirmant le diagnostic d'alymphocytose, et d'autre part une infiltration mono-histiocytaire, de presque tous les organes, particulièrement du système nerveux. Par contre la peau est respectée par le processus.

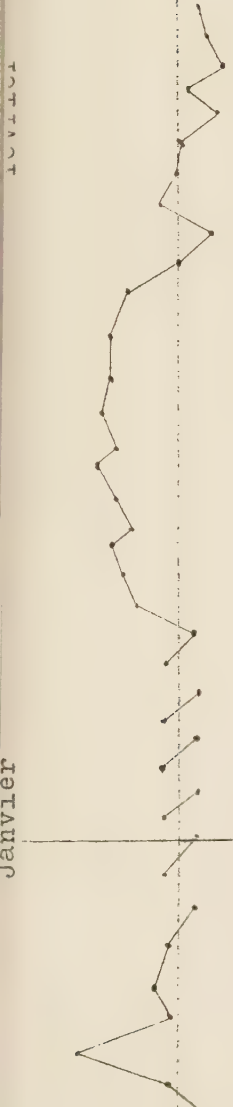
Il n'a pas été constaté de prise du greffon. Aucun résultat n'a été évident ni sur la remontée des lymphocytes, ni sur leur culture.

Aucune étiologie, en particulier aucun agent infectieux (germe, virus, levure), n'a été retrouvée pour expliquer cet épisode terminal.

Cependant la symptomatologie, la date de survenue, et surtout l'examen histologique, pourraient faire évoquer une réaction du greffon contre l'hôte, comme certains auteurs l'ont envisagé chez des enfants ayant une alymphocytose et traités par des transfusions ou par des greffes de cellules immunologiquement compétentes.

Température

40°
39°
38°
37°
36°



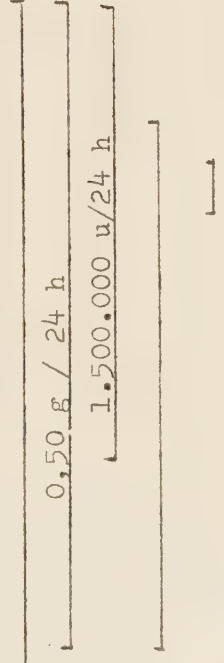
Clinique

diarrhée
exanthème
Ictère
Convulsions



thérapeutique

mycostatine
ampicilline
colimycine
perfusion
hémineurine



Lymphocytes / mm³

1500
1000
500



Leucocytes / mm³

30.000
20.000
10.000



Dates	G.R. (millions)	Leucocytes milliers	Polys nb absolu	Lymphocytes		Mono %	Plasmocy- tes %
				%	lympho nb absolu		
17/1							
18	6,0	32	28,5	2	650	11	
19	5,7	25	22,3	4	500	8	
20	5,7	21	17,3	4	800	14	
21	5,5	19,6	16,8	2	400	12	
22	5,4	15,8	14,9	3	450	6	
23	5,1	16,2	14,5	3	480	7	
							transfusion cel.médul- laires
24	6,0	17,2	14,0	2	350	17	
25	5,6	13,0	8,9	3	400	31	
26	5,8	12,8	9,8	3	380	20	
27	5,5	18,2	14,1	3	500	19	
28	6,0	18,0	15,8	0,5	90	11	1
29	5,7	19,4	17,8	5	900	2	1
30	6,1	13,6	7,4	1,7	200	42	
31	6,2	7,6		1	70	25	
1/2	6,0	12,4	5,7	1	120	52	1
2	5,4	12,0	6,8	5	600	37	1
3	5,4	5,2	3,5	2	100	28	1
4	5,5	10,2	7,5	3	300	23	
5		8,8	6,6	17	1 500	7	
6	5,7	6,8	4,0	4,5	<u>300</u>	36	1
7	4,7	3,0	1,2	15	450	44	
8 +	4,0	4,0	0,7	36	<u>1 450</u>	45	

Dans une deuxième partie, nous passerons en revue les différentes observations où des thérapeutiques restauratrices de l'immunité ont été pratiquées.

Diverses tentatives thérapeutiques ont été tentées en fonction des travaux effectués sur l'animal thymectomisé à la naissance. La maladie cachectisante peut être prévenue chez l'animal, soit par greffe thymique, soit par transfusion de lymphocytes, si ceux-ci sont donnés avant le dépérissement. En raison de la proximité des deux syndromes, la maladie cachectisante réalisée chez l'animal par une thymectomie à la naissance et l'alymphocytose congénitale, des greffes thymiques ont été faites.

1) Par Rosen, Gitlin, Janeway (31).

Il s'agit d'un garçon, bien portant jusqu'à l'âge de 3 mois. Une toux sèche, une infection des voies respiratoires supérieures, du muguet et des vomissements itératifs apparaissent alors. La prise de poids est correcte jusqu'au 6e mois. L'enfant pèse alors 8 kgs.

A 10 mois, lors d'une bronchopneumopathie bilatérale découverte d'une granulopénie neutrophile et d'une lymphopénie inférieure à 600 /mm³, d'une hypogammaglobulinémie à 2g/l Le diagnostic d'alymphocytose congénitale est évoqué. L'enfant est traité par gamma-globulines, antibiotiques, mycostatine.

A 15 mois, l'état est cachectique, l'enfant est hospitalisé, en raison d'une moniliase digestive, d'une pneumopathie bilatérale avec signes stéthacoustiques et radiologiques. Amygdales et ganglions périphériques sont inexistants.

Le bilan met en évidence un déficit immunologique portant sur l'immunité tissulaire et humorale. Il existe une lymphopénie constante à 600/mm³, les gamma(globulines sont toujours basses (2 g/l), groupe sanguin A, on note une absence d'iso agglutinine anti B, l'hypersensibilité retardée est pathologique, puisque deux tests à la candidine restent négatifs bien qu'il existe une moniliase digestive. Le teste au D N C B et D N F B ne provoque pas d'allergie de contact.

A 15 mois 1/2 on pratique une greffe thymique. Le donneur est un nourrisson de 5 mois. Le greffon (5g) est implanté dans le tissu sous-cutané de la cuisse. En même temps sont réalisés 2 homo-greffes cutanées.

Evolution après la greffe : les troubles respiratoires vont persister ainsi que les perturbations hématologiques, la lymphopénie est inchangée de même que la leucopénie.

13 jours après la greffe : le test au D N F B est toujours négatif, la greffe cutanée n'est pas rejetée.

22 jours après la greffe : le teste à la candidine se positive, ce test est également très positif chez le donneur ; il peut s'agir d'un transfert passif de l'allergie.

40 jours après la greffe (l'enfant a 17 mois) pneumo-pathie à pyocyanique et décès de l'enfant dans un tableau de coeur pulmonaire aigu.

Une intradermoréaction de 0,01 ml d'une

solution contenant 5×10^6 leucocytes du donneur dans 50 % de son plasma ne provoque pas d'allergie.

Anatomo-pathologie : Thymus : moins de 1 g, absence de thymocytes, absence de corpuscules de Hassal.

Ganglions, rate, tractus digestif : absence de follicules lymphoïdes, de lymphocytes et plasmocytes.

Greffon thymique : diminué de volume, architecture conservée, corpuscules de Hassal présents, diminution des petits lymphocytes.

Homogreffe cutanée : pas de signe de rejet.

En résumé : aplasie thymique et lymphoplasmocytaire chez un garçon dont les premières manifestations apparaissent à 3 mois. A 15 mois 1/2, greffe thymique ; on ne note aucune amélioration ni des signes cliniques ni des signes biologiques. L'enfant meurt 40 jours après la greffe dans un tableau de cœur pulmonaire aigu en rapport avec une pneumopathie à pyocyanique. Il n'existe aucun signe de restauration immunitaire, ni aucune preuve de la prise de la greffe. L'examen anatomo-pathologique ne montre qu'une aplasie du thymus et des ganglions lymphatiques.

2) Observation de J. Marie, A. Hennequet et col. (24).

Le diagnostic est porté le 15^e jour de la vie chez un enfant du sexe masculin, son frère étant décédé d'alymphocytose 1 an auparavant.

Depuis la naissance, il présente des troubles digestifs avec selles anormales, anorexie et prise de poids insuffisante ainsi qu'une éruption du visage étiquetée "eczema". On constate une lymphopénie.

Une greffe thymique est réalisée le 28^e jour.

Durant la période précédant la greffe, l'état est précaire, les troubles digestifs persistent, ainsi que le syndrome cutané à type d'infiltration érythrosique du visage en ailes de papillon et d'une éruption maculeuse et congestive de la face et de la moitié supérieure du thorax. La lymphopénie est permanente, le taux de transformation des lymphocytes en présence de P H A est bas. L'immunoélectrophorèse montre une absence d'I g M. La greffe thymique est pratiquée le 28^e jour. Le donneur est un nourrisson féminin de 6 mois de même groupe sanguin ; le greffon (10g provenant du lobe gauche) est placé dans un muscle grand droit de l'abdomen. On fait également une autogreffe cutanée et une homo-greffe cutanée provenant du donneur de thymus.

Dans la période suivant la greffe, les selles après une amélioration transitoire, redeviennent diarrhéiques, l'éruption, disparue elle aussi 5 jours avant la greffe réapparaît. L'enfant meurt dans un tableau de cachexie oedémateuse 15 jours après la greffe sans localisation infectieuse évidente (candida ou pneumocystis). Durant cette période, les hémogrammes montrent une lymphopénie persistante entre 200 et 1500/mm³, une éosinophilie importante (15-22 %) ; une immunoélectrophorèse montre une absence d'I g M, des I g A à un taux très bas, et des I g G au même taux que celui de la mère. Les lymphocytes ne se transforment pas en présence de P H A. Les greffes cutanées sont éliminées 12 jours après. Au niveau du greffon thymique un suintement puriforme apparaît.

Anatomo-pathologie :

L'examen confirme l'atrophie thymique et ganglionnaire. La rate est par contre normale.

Les poumons : congestion septale diffuse avec infiltration de cellules réticulaires ; quelques foyers d'alvéolite avec nombreux hystiocytes ; absence de foyer de suppuration et de nécrose.

Le foie : stéatose microvacuolaire ; quelques territoires de nécrose ; discrete infiltration de polynucléaires le long des espaces portes.

Pancréas, reins, surrénales, thyroïde, parathyroïde, organes génitaux, coeur, trachée, sont normaux.

Cerveau : infiltrats inflammatoires discrets faits de polynucléaires et de cellules mononuclées dans l'adventice des petits vaisseaux (tronc cérébral surtout). Pas de prolifération de la microglie, pas de germe ni levure ; neurones et méninges sont normaux.

Le thymus : aucune différenciation cortico-médullaire ; absence de corpuscules de Hassal lobules peuplés de cellules réticulaires ; quelques mastocytes et cellules plasmocytoides le long des axes conjonctifs.

La peau : siège d'une éruption : atrophie épidermique avec hyperkératose ; le derme est infiltré de cellules polymorphes (polynucléaires, histiocytes, mastocytes et rares lymphocytes). Le greffon thymique est le siège d'une nécrose sans inflammation ni thrombose.

Les greffes cutanées sont le siège d'une nécrose avec nombreux germes microbiens, l'auto-greffe est plus nécrosée que l'homogreffe.

Au total : greffe thymique réalisée le 28e jour chez un enfant atteint d'alymphocytose et présentant les signes depuis la naissance.

Aucune amélioration clinique ni hématologique. Décès 15 jours après la greffe dans un tableau de cachexie oedémateuse sans localisation infectieuse. L'examen anatomo-pathologique montre l'aplasie thymique et lymphoplasmocytaire respectant la rate. Discrets infiltrats inflammatoires dans l'adventice des petits vaisseaux du tronc cérébral et de la peau surtout.

3) Observation de Béthenod (3).

Enfant de sexe féminin, présentant des selles anormales dès la naissance, aboutissant à un état cachectique à 6 mois 3/4 date à laquelle on découvre la maladie.

La greffe thymique a lieu à 8 mois. Le greffon thymique provient d'un nouveau-né de 2 jours.

Après la greffe, l'état cachectique est inchangé la lymphopénie également, une éosinophilie est signalée. Le décès survient 1 mois après la greffe dans un tableau de grande cachexie (3 kg 480).

L'anatomopathologie révèle une pneumopathie à pneumocystis carinii avec exsudats alvéolaires en nids d'abeille et quelques noyaux de pneumocystis ; la réaction interstitielle ne présente aucun caractère inflammatoire (ni lymphocyte, ni plasmocyte). Organes lymphoïdes : thymus, architecture conservée ; lobules hypoplasiques formés uniquement d'éléments épithéliaux ; absence de lymphocytes ; absence de corpuscules de Hassal.

Ganglions : 2 ganglions atrophiques, architecture conservée mais absence de follicule, de centre clair, de lymphocyte.

Rate : homogène, sans follicule ni centre clair.

Appendice et colon : quelques ébauches lymphoïdes, pas de follicule.

Sphère amygdalienne : aucune formation lymphoïde.

Greffon thymique : tissu fibro-adipeux, vide de ses éléments cellulaires.

Les autres organes sont normaux.

En résumé : A lymphocytose chez un nourrisson de sexe féminin. Dès la période néo-natale, diarrhée entraînant progressivement un état cachectique ; lymphopénie et déficit des 3 immuno-globulines. A 8 mois, greffe thymique qui ne modifie pas l'évolution ; l'enfant meurt 1 mois plus tard après une pneumopathie à pneumocystis. L'examen histologique confirme le diagnostic d'aplasie du thymus, des ganglions et de la rate.

B) Une greffe de cellules médullaires a été réalisée par

1) Hathaway, Brangle, Nelson (16).

Il s'agit d'un prématuré de 1 kg 400, d'une fratrie de 6, subissant 2 exsanguino-transfusions à 2 jours et à 6 jours (de même donneur) en raison d'un ictère intense.

A 3 mois 1/2 : toux et rash font hospitaliser l'enfant ; la numération sanguine montre une anémie, une leucopénie, une lymphopénie. L'enfant devient rapidement cachectique, présente une diarrhée profuse, un sclérème diffus et un ictère avec hépatomégalie. La lymphopénie persiste avec une leucopénie et une thrombopénie. Les immunoglobulines sont nettement diminuées. L'intradermo-réaction à la candidine est négative. Une biopsie ganglionnaire est faite : architecture conservée ; absence

de lymphocytes ; hyperplasie reticulaire.

Une corticothérapie est entreprise en vue d'affaiblir les défenses immunitaires pour une éventuelle greffe médullaire. On pratique chez cet enfant à 4 mois une transfusion de cellules médullaires. Le donneur est celui qui a permis les deux exsanguino-transfusions ($0,4 \times 10^9$ cellules).

L'état s'aggrave et l'enfant meurt 7 jours après la greffe dans un tableau septicémique.

L'examen anatomopathologique montre :

Thymus : perte de la différenciation cortico-médullaire ; présence de quelques corpuscules de Hassal ; lumière des capillaires remplie de grandes cellules mononucléées. Dans les ganglions atrophiques : une infiltration des sinus par des cellules plasmocytoïdes.

Dans la rate, de volume normal : absence de corpuscules de Malpighi et de petits lymphocytes ; quelques cellules plasmocytoïdes.

La moelle est aplasique et envahie par des cellules mononucléées spumeuses et quelques cellules plasmocitoïdes.

Le foie est le siège d'une dégénérescence centro-lobulaire ; présence de quelques cellules mononucléées spumeuses.

Au total : aplasie thymique et lympho-plasmocytaire chez un prématuré de sexe masculin recevant dans les premiers jours de la vie deux exsanguino-transfusions. A 3 mois 1/2 survénue de troubles digestifs, respiratoires et cutanés ; greffe de cellules médullaires à 4 mois. L'enfant meurt 23 jours après, cachectique, ictérique avec une pancytopenie. L'anato-

mopathologie montre une aplasie thymo-lymphocytaire, mais il persiste des corpuscules de Hassal dans le thymus ; d'autre part, infiltration de cellules mononucléées dans le thymus, les ganglions, le foie et la rate.

2) Observation de Miller (28).

Il s'agit d'un enfant noir de sexe masculin qui présente dès l'âge de deux semaines une diarrhée importante. Hospitalisé à 4 semaines, l'examen clinique révèle une absence d'adénopathie palpable et la radio pulmonaire montre un foyer et une ombre thymique absente.

L'examen immunologique révèle un déficit en immuno-globulines, des réactions d'hypersensibilité retardées négatives, une absence de transformation lymphoblastique des lymphocytes. L'enfant reçoit à 8 semaines 29×10^6 cellules lymphoïdes provenant des cellules médullaires de sa mère.

6 jours après la transfusion, apparaissent une éruption intense et un oedème généralisé ; au 8e jour, on note une splénomégalie évidente et une hépatomegalie le 10e jour.

11 jours après la greffe, les lymphocytes remontent ($3000/\text{mm}^3$) par contre les globules rouges et les plaquettes chutent. L'enfant reçoit 25 mg d'hydrocortisone toutes les 8 heures pour diminuer la "Graf Versus Host Réaction".

le 12e jour, détresse respiratoire et mort. On note une remontée des lymphocytes (92% $9000/\text{mm}^3$). Une ponction de moelle ramène presque exclusivement des cellules plasmocytoïdes. La culture de lymphocytes devient possible et le caryotype est XX.

L'examen anatomopathologique montre au niveau de presque tous les organes une infiltration de cellules mononucléées?

La peau est le siège d'hyperkératose, il existe des infiltrats périvasculaires faits d'histiocytes, lymphocytes, eosinophiles et neutrophiles.

Ces infiltrats se retrouvent dans la rate, le foie, le tube digestif, les ganglions.

Les autres organes sont aussi touchés par le processus d'infiltration : pancréas, reins, organes génitaux, poumons, glandes salivaires, moelle épinière.

En conclusion : 6 jours après une tentative de restauration des capacités immunologiques chez un enfant de 1 mois 1/2 par une greffe de cellules médullaires de sa mère se développe une réaction du greffon contre l'hôte caractérisée cliniquement par une éruption, un oedème généralisé, une hépato-splénomégalie, et biologiquement par une anémie et une thrombopenie ; histologiquement par des infiltrats diffus. Les lymphocytes dont le taux remonte à la fin de l'évolution, se transforment et leur caryotype est de type XX.

C) D'autres auteurs ont réalisés des greffes thymiques associées à des transfusions médullaires.

1) Observation de Rosen, Gotoff, Graig (32).

Enfant noir, dernier né d'une fratrie de 4, dont un frère est décédé d'infections récidivantes, qui à l'âge de 2 mois 1/2 fait une infection pulmonaire et une moniliase cutanée.

A 6 mois le diagnostic est porté devant une

absence de ganglions et une lymphopénie extrême (300/mm³). Le syndrome respiratoire et cutané persiste malgré les antibiotiques et les gamma-globulines. La prise de poids reste faible. Un ictère survient ainsi qu'une diarrhée. L'étude immunologique montre que les lymphocytes en présence de P H A ne se cultivent pas. Les réactions d'hypersensibilité retardée sont négatives.

A 7 mois, greffe thymique à partir de 2 donneurs foetus de sexe féminin ; dans les suites, diarrhée (salmonelle) et fièvre persistent. La culture de lymphocyte reste négative.

A 7 mois 1/4 on transfuse des cellules médullaires (50 x 10⁶) provenant de la mère malgré une incompatibilité A B O. 3 jours après la transfusion, l'intradermo-réaction à la candidine est positive (la mère a une réaction positive), mais la lymphopénie reste identique. L'état s'améliore transitoirement.

13 jours après la greffe thymique, l'état s'aggrave ; la diarrhée est plus importante, les signes respiratoires sont présents avec foyer pulmonaire, un ictère et une tendance hémorragique apparaissent.

L'enfant meurt dans un tableau d'insuffisance respiratoire 18 jours après la greffe thymique et 11 jours après la transfusion de moelle.

Peu de temps avant le décès, la lymphocytose remonte à 2500/mm³ et la culture de lymphocytes montre un chimérisme : sur 11 métaphases, 7 sont XY et 4 XX.

L'anatomopathologie montre :

Dans les poumons des abcès à pyocyaniques.

Thymus : inférieur à I g ; absence de lymphocytes ; absence de corpuscules de Hassal , hyperplasie réticulaire indifférenciée.

Ganglions : aires désertes sans follicule, sans lymphocyte.

Rate : aire de nécrose encerclant des corpuscules de Malpighi constitués de macrophages ; absence de centre germinatif ; quelques rares lymphocytes.

Foie : aire de nécrose et hyperplasie des cellules de Kupffer. Autolyse du greffon thymique.

Aucune cellule n'a d'activité tinctoriale pour la pyronine.

En résumé : nourrisson noir, présentant très tôt des infections respiratoires, une candidase et des troubles digestifs. Le diagnostic d'alymphocytose est porté à l'âge de 6 mois, la greffe thymique est faite à 7 mois et suivie 8 jours plus tard d'une greffe de cellules médullaires.

Les résultats sur l'évolution clinique ne sont pas apparents ; l'enfant meurt 18 jours après la greffe. Biologiquement, on assiste à une remontée des lymphocytes qui deviennent capables de se transformer et sont le siège d'un chimérisme XX/XY. La réaction à la canididine se positive également.

2) Observation de Dooren, De Vries et Van Bekkun (6).

Enfant dont le frère est décédé d'alymphocytose antérieurement, hospitalisé à 5 semai-

nes pour diarrhée. On découvre alors une lymphopénie et un déficit portant sur les immunoglobulines. Une greffe homologe de peau est faite à 16 semaines et n'est pas rejetée. La biopsie de peau pratiquée alors montre des infiltrats lymphoïdes, une vacuolisation des cellules basales. A 22 semaines, se développe une pneumopathie, évoquant une infection à pneumocystis carinii.

On greffe 4 thymus foetaux.

A 24 semaines : éruption morbilliforme.

A 26 semaines : transfusion de cellules médullaires provenant d'un adulte (56×10^6 cellules médullaires).

On ne note la présence d'aucun signe clinique de syndrome secondaire en particulier pas de diarrhée, pas d'ictère, les S G P T sont normales. Une éruption survient identique à celle qui a précédé la transfusion.

L'enfant meurt à l'âge de 29 semaines dans un tableau de détresse respiratoire.

On ne constate ni anémie, ni thrombopénie, ni granulopénie.

L'autopsie montre d'une part, une atrophie thymique et ganglionnaire, la rate est par contre normale, d'autre part une infiltration diffuse faite de cellules lymphoïdes et éosinophiles dans de nombreux organes : reins, foie, muscles du pharynx, diaphragme, myocarde, muqueuse intestinale et dans la peau associée à une hyperkératose et une destruction des cellules basales de l'épiderme.

En conclusion : Chez un enfant atteint d'alymphocytose, greffe de thymus foetaux à 5 mois 1/2 et transfusion de cellules médullai-

res à 6 mois 1/2. Décès à 7 mois. L'examen anatomopathologique montre des lésions assez typiques de réaction du greffon contre l'hôte.

D) Des transfusions de cellules foetales isolées ont été réalisées

1) par White (36).

Chez un nourrisson de sexe masculin, vacciné à 5 mois 3/4 contre la variole.

Apparition d'une vaccine extensive 10 jours après. 1 mois après, diarrhée sévère avec déshydratation entraînant l'hospitalisation ; l'enfant présente alors un muguet buccal, une lésion vaccinale ulcérée ainsi que des ulcérations diffuses. On constate une lymphopénie (1000/mm³) et une hypogamma-globulinémie (2 g /l). Groupe sanguin A. Pas d'isoagglutinine anti B. Le diagnostic de vaccine extensive chez un enfant atteint d'alymphocytose est porté. Malgré le traitement symptomatique (antibiotiques, gamma-globulines hyperimmunisées, mycostatine) la vaccine s'étend.

A 7 mois 1/2 transfusion de cellules foetales :

On transfuse les cellules hépatiques, spléniques et sanguines de deux foetus jumeaux de sexe masculin de 14 semaines. On fait un traitement quotidien par thiosemicarbazone.

Après la greffe, les ulcérations s'étendent, la diarrhée persiste, un exanthème érythémateux du front apparaît la veille du décès qui survient 9 jours après la transfusion de cellules foetales.

Anatomopathologie.

Lésions vaccinales ulcérées cutanées, lin-

guales, oesophagiennes et laryngées dont on isole le virus.

Organes lymphoïdes : thymus absent
1 ganglion paraaortique : absence de follicule et de centre clair ; hyperplasie réticulaire.

Rate : volume et aspect normaux ; absence de follicules et de centre clair ; monocytes en excès.

En résumé : vaccine extensive et nécrotique chez un nourrisson de 7 mois ; évolution fatale malgré une transfusion de cellules foetales.

E) Des thérapeutiques plus complexes ont été tentées par :

1) Allibone, Goldie, Marnion (2).

Enfant de sexe masculin, né de parents consanguins non hypogammaglobuliniques. Une soeur est décédée d'une infection à pneumosystis carinii I an 1/2 auparavant.

Le vaccin antivariolique est fait à 2 mois 1/2 et n'évolue pas normalement. 3 semaines après, vomissements et diarrhée entraînant l'hospitalisation.

On constate alors une vaccine généralisée ; les examens complémentaires font porter le diagnostic d'alymphocytose (lymphopénie : 700/mm³, gamma-globulines : 2 g/l, groupe sanguin A+, absence d'isoagglutinine anti B).

Un traitement symptomatique est entrepris comprenant antibiotiques, gamma-globulines standard et hyperimmunisés.

2 mois après la vaccination, on tente un

traitement étiologique.

Une transfusion de cellules médullaires (2×10^{12} cellules provenant d'un foetus).

Une injection intra-musculaire de pulpe splénique et thymique provenant d'un foetus.

Une exsanguinotransfusion avec du sang d'adulte récemment vacciné contre la variole. Celle-ci fait apparaître une réaction inflammatoire autour des éléments cutanés.

Une suspension quotidienne de tissus spléniques (provenant d'une rate d'adulte) est injectée en intra-musculaires pendant 10 jours. A ce moment l'extension des ulcérations est stoppée.

Mais ni l'état général, ni les troubles digestifs ne s'améliorent et l'enfant meurt à 5 mois $3/4$ (3 mois après la vaccination) dans un tableau de cachexie avec ictère.

Anatomopathologie :

Les lésions vaccinales sont disséminées à la peau, aux muqueuses, aux poumons, et à la plèvre. Les exsudats sont dépourvus de lymphocytes.

Organes lymphoïdes : thymus absent
Rate et ganglions : rares lymphocytes,
hyperplasie réticulaire
Tube digestif : absence
de formation lymphoïde.

Moelle osseuse : lignées normales, absence de lymphocytes

Foie : quelques plages de nécrose.

Poumons : abcès purulents à cocci Gram +

Tissus musculaires : siège des injections de cellules spléniques d'adulte : quelques lymphocytes.

siège des injections spléniques de foetus : absence de lymphocytes.

En conclusion : Enfant de sexe masculin qui est bien portant jusqu'à 2 mois 1/2, âge où est pratiquée une vaccination anti-variolique dont l'évolution est anormale. Le diagnostic porte, un traitement substitutif complexe est entrepris : cellules médullaires, pulpe splénique et thymique foetales et pulpe splénique d'adulte. L'évolution n'est pas modifiée et le décès survient dans un tableau de cachexie 1 mois après.

2) Observations de Hitzig, Kay et Cottier(21)

Elles rapportent 2 cas survenus chez 2 soeurs dont les parents sont consanguins.

1ère observation : Le diagnostic est porté à 4 mois, sur la découverte d'une lymphopénie et d'une hypogamma-globulinémie. A 5 mois l'enfant est en bon état lorsque survient une pneumopathie avec foyer pulmonaire. La biopsie ganglionnaire montre des signes évidents d'aplasie. L'enfant reçoit des gamma-globulines.

A 5 mois 1/4, on réalise une première greffe thymique ; le donneur est un foetus mâle de 20 semaines, le greffon est implanté dans le muscle grand droit gauche.

L'état général s'aggrave ainsi que les signes respiratoires et digestifs.

On pratique à 8 jours d'intervalle 2 greffes de cellules médullaires de même donneur.

L'état reste précaire. La lymphopénie est

toujours basse.

Un mois après la greffe thymique on pratique une deuxième greffe. L'examen du 1er greffon montre l'absence de rejet, il persiste quelques îlots de lymphocytes, mais la différenciation corticomédullaire a disparu ainsi que les corpuscules de Hassal.

L'enfant meurt quelques jours après la deuxième greffe thymique dans un tableau d'insuffisance respiratoire. Aucune autopsie n'est pratiquée.

Au total : enfant de sexe féminin, diagnostic porté à 4 mois sur les signes biologiques ; les signes cliniques apparaissent à 5 mois. Une greffe thymique est alors pratiquée, suivie de 2 transfusions de cellules médullaires et d'une seconde greffe thymique. Aucune amélioration ni clinique, ni biologique n'est notée et l'enfant meurt quelques jours après la seconde greffe thymique.

2e observation : Sa soeur cadette présente dès la naissance une lymphopénie et une aplasie lymphoïde à la biopsie ganglionnaire.

L'enfant est alors en bon état et une greffe thymique est effectuée dans les premiers jours de la vie.

On greffe 5 thymus de foetus mâles de 12 à 19 semaines dans le muscle grand droit ; on pratique aussi une homo-greffe cutanée.

La lymphopénie persiste, le taux des gammaglobulines baisse (taux de la mère).

La greffe cutanée n'est pas rejetée.

Les réactions au D N F B ne provoquent pas d'allergie de contact.

Au 50e jour de la vie, on perfuse un broyat de 5 thymus foetaux mâles âgés de 14 à 20 semaines.

Les signes biologiques persistent inchangés. A 3 mois, on pratique une deuxième greffe thymique provenant d'un foetus mâle de 9 semaines 1/2.

On perfuse en même temps un broyat de cellules hépatiques provenant de la moitié du foie de ce foetus.

A ce moment, on prélève l'homogreffe et on ne constate aucun signe de rejet histologique. A 3 mois 1/2, on perfuse le broyat de cellules hépatiques de l'autre moitié du foie.

L'état clinique est toujours satisfaisant. Le taux des gamma-globulines est sensiblement normal, (l'enfant reçoit des injections de gamma-globulines). Le chiffre des lymphocytes redevient normal et on note après vaccination par les anatoxines diphtérique et tétanique une discrète montée des anti-corps.

Un ganglion examiné à l'âge de 4 mois 1/2 décèle une augmentation discrète des lymphocytes tissulaires. Par contre, ni la réaction du D N F B ne devient positive, ni la culture des lymphocytes en présence de P H A ne montre de transformation lymphoblastique.

Au 6e mois s'installe un tableau d'insuffisance respiratoire avec candidase. L'enfant meurt malgré la perfusion d'amphoptéricine B.

L'autopsie n'est pas faite.

En résumé : Diagnostic porté à la naissance chez un enfant de sexe féminin. Greffe thymique et transfusion de cellules thymiques et

hépatiques très précoce. L'état clinique reste bon jusqu'au 6e mois. La lymphopénie se corrige après la 2e greffe thymique, mais les lymphocytes demeurent incapables de transformation lymphoblastique. La mort survient à 6 mois dans un tableau de candidase pulmonaire.

F) Transfusions sanguines.

Il semble qu'on puisse rapprocher des tentatives thérapeutiques restauratrices, les transfusions sanguines qui apportent une quantité non négligeable de cellules immunologiquement compétentes.

Les transfusions ont été associées aux diverses thérapeutiques restauratrices déjà citées ou ont été faites dans le cadre des thérapeutiques symptomatiques (antibiotiques, antifongiques, gamma-globulines).

Dans la plupart des cas, les transfusions n'ont modifié ni l'évolution clinique, ni hématologique, ni biologique. On peut cependant retenir quelques observations particulières où la transfusion de cellules immunologiquement compétentes semble avoir eu un rôle dans l'évolution de la maladie.

L'observation de Hathaway, Githens, Blackburn et col. (17).

rapporte le cas d'un enfant de sexe féminin bien portante jusqu'à 6 mois, cet enfant est vacciné contre la variole à 7 mois.

On assiste alors à la dissémination des lésions cutanées et à l'apparition de troubles digestifs. L'enfant reçoit des gamma-globulines spécifiques de la thiosemicarbazone, et des transfusions riches en leucocytes.

Dans les jours suivants vont apparaître :

Un exanthème,
Une hépatomégalie,
Une pancytopénie alors que la numération était normale jusque là,
Une insuffisance respiratoire entraînant le décès de l'enfant à 8 mois 3/4.

L'examen anatomopathologique révèle l'aplasie thymique, l'aplasie ganglionnaire et splénique.

On note dans la rate et les ganglions une infiltration histiocytaire. La moelle est aplasique et infiltrée de cellules histiocytaire.

La 2e observation de Hathaway et col. (16).

Nourrisson de sexe masculin vacciné à 2 mois contre la variole. Vaccine généralisée avec fièvre, leucopénie et lymphopénie, traitée par thiosemicarbazone, gamma-globulines et exsanguino-transfusions de donneurs hyperimmunisés (10,5 l.). On note une élévation transitoire des leucocytes, des gammaglobulines et une légère amélioration des lésions cutanées ; mais apparaissent un exanthème, une hépatosplénomégalie, un syndrome neurologique, un pancytopénie et enfin une insuffisance respiratoire responsable du décès.

L'anatomopathologie révèle des lésions vaccinales nécrotiques, une pneumonie à pneumocystis carinii, une aplasie lymphoïde, on note dans la rate une infiltration péri-artériolaire par des grandes cellules monocytaires et dans la moelle une aplasie avec infiltration par de grandes cellules histiocytaires.

La présence de ces infiltrats mono-histiocytaires peut évoquer une réaction du greffon contre l'hôte.

3) Hathaway et col. (18) rapportent une autre observation chez un enfant alymphocyotique vacciné contre la variole à 9 mois 1/2. Les lésions cutanees s'étendent et la fièvre apparaît. L'enfant reçoit à 11 mois 125 cc de sang.

On voit apparaître 3 jours après une éruption morbilliforme, une hépato-splénomégalie et une diarrhée. La moelle est hyperplasique et contient des histiocytes et des cellules monocytoïdes.

Le diagnostic de réaction du greffon contre l'hôte semble très probable. On pratique alors des exsanguino-transfusions de donneurs récemment vaccinés, le sang étant préalablement irradié.

L'enfant meurt 26 jours après dans un tableau hémorragique avec granulopénie et thrombopénie.

L'examen anatomopathologique montre une nécrose étendue de la peau de l'épaule avec présence du virus vaccinal. Des infiltrats mononucléés dans le derme avec dyskératose de l'épiderme.

On trouve des histiocytes dans un ganglion et des infiltrats mononucléés dans les espaces portes, dans la moelle et la rate.

Les principaux signes histologiques de réaction du greffon contre l'hôte sont présents ici.

Conclusion : Hathaway rapporte 3 observations d'enfants atteints d'alymphocytose chez lesquels se développe une vaccine extensive après vaccination anti-variole. Les transfusions sanguines faites dans les 3 cas n'ont pas a-

mélioré l'évolution et les lésions histologiques constatées évoquent une réaction du greffon contre l'hôte.

RESUME

Les différentes thérapeutiques étiologiques ne semblent pas avoir amélioré la situation clinique : la diarrhée, les infections à candida, à pneumocystis, les vaccins évoluent de la même façon. La mort survient dans des délais assez brefs (8 à 40 jours après la tentative thérapeutique) et dans des tableaux assez proches de l'évolution spontanée.

Des résultats sur les signes hématologiques et immunologiques sont à signaler mais ils sont souvent discutables :

- Dans trois cas, on constate une remontée des lymphocytes et deux fois ceux-ci sont capables de se transformer en présence de P H A . On décèle un chimérisme XX/XY (le donneur étant XX et le receveur XY). Ceci serait en faveur d'une restauration immunitaire, mais Kadowaki (22) signale un chimérisme lymphocytaire chez un enfant alymphocytaire en dehors de toute thérapeutique.

- Les tests à la candidine se positivent deux fois chez le receveur et le donneur. Il peut s'agir simplement d'un transfert de l'allergie passif.

- Le test au D N F B ne provoque jamais d'allergie de contact.

- Les gamma-globulines remontent à des taux normaux dans une observation mais l'enfant

reçoit par ailleurs des gamma-globulines à doses massives.

- La neutropénie persiste inchangée quand elle existe.

L'examen anatomopathologique révèle des signes histologiques peu différents de ceux observés lors de l'évolution spontanée. Cependant, on note que l'aplasie lymphoplasmocytaire y est plus constante.

Les foyers de necrose hépatique sont également plus fréquents de même que l'infiltration monohistiocytaire de certains organes (rate, foie, ganglions, moelle, et système nerveux).

Donc, il ne semble pas que les thérapeutiques visant à restaurer l'immunité ait une efficacité réelle, il apparaît au contraire qu'elles aggravent l'évolution puisque la survie est plus courte et que l'aplasie lymphoplasmocytaire est plus sévère.

Ces constatations se rapprochent des travaux expérimentaux de Parrot et East : sur des souris thymectomisées à la naissance, l'injection de cellules étrangères aggrave la "wasting-disease".

Dans l'observation présentée, il semble en effet que la greffe de cellules médullaires réalisée chez ce nouveau né bien portant soit responsable d'un syndrome aigu aboutissant à la mort en 16 jours. Et ce syndrome peut être rapproché de celui que l'on observe chez les sujets dont les défenses immunitaires sont déprimées et qui reçoivent une greffe de cellules allogéniques, condition réalisée chez les leucémiques irradiés que l'on soumet ensuite à une greffe de cellules médullaires.

La troisième partie comportera une discussion du syndrome observé en temps que traduction d'une réaction du greffon contre l'hôte et une discussion du syndrome alymphocytosique.

1) Nous passerons tout d'abord en revue les divers aspects du syndrome secondaire survenant chez les sujets leucémiques irradiés totalement et soumis ensuite à une transfusion de cellules allogéniques médullaires ou de leucocytes. Celui-ci a été étudié par Mathé et col. (25).

Les principaux signes cliniques surviennent après un intervalle libre de 4 à 10 jours.

Le symptôme le plus marquant est la perte de poids aboutissant à une cachexie ; perte de poids liée à l'anorexie et aux troubles digestifs : nausées, vomissements, la diarrhée est constante, amicrobienne, avec absence de digestion des fibres musculaires et de la cellulose.

Des troubles hépatiques peuvent exister : un ictère s'accompagnant d'insuffisance hépatique portant essentiellement sur les facteurs de la coagulation (proconvertine) ; une hépatomégalie est fréquente.

Des manifestations cutanées occupent une place importante dans les aspects du syndrome secondaire. Il s'agit soit de lésions rappe-

lant un érysipèle ou une dermite staphylococcique ; soit, et c'est le cas le plus fréquent, d'une éruption morbilliforme, confluente avec infiltration oedémateuse du derme et desquamant en fines plaques puis en lambeaux.

Les infections et la fièvre sont fréquentes, en particulier infections mycosiques évoluant sur un mode sévère malgré les anti-fongiques. Les infections virales sont particulièrement graves, par contre les infections bactériennes sont faciles à contrôler par les antibiotiques. Les désordres hématologiques portent essentiellement sur les lymphocytes ; ceux-ci sont d'abord augmentés en nombre, puis diminués, ce qui correspond aux deux phases d'hyper puis d'hypo-globulinémie. On retrouve également un taux relativement élevé dans le sang et la moelle de cellules hyper-basophiles. Une éosinophilie peut exister.

L'aspect histologique montre deux points importants : l'aplasie du système lymphoïde portant sur les ganglions, la rate, le thymus, les plaques de Peyer. Les ganglions sont d'abord envahis par des éléments hyper-basophiles puis sont ensuite réduits à leur structure réticulo-endothéliale ils sont dépourvus de lymphocytes et de follicules germinatifs. La rate est également aplasique, et est le siège de nécrose. Les plaques de Peyer sont réduites, de plus les cryptes intestinales sont desquamées.

Le deuxième signe est l'infiltration par des cellules mononucléées à type d'histiomonocytes. Ces infiltrats siègent en particulier dans la peau, autour des vaisseaux dans la partie supérieure du derme ; au voisinage les cellules basales sont vacuolisées, les cellules lymphoïdes envahissent l'épiderme qui

présente un type de nécrose particulier "la dyskératose".

Ces infiltrats siègent également dans le foie associés à des foyers de necrose.

Les autres viscères en général ne présentent pas d'infiltrats.

Les poumons sont le siège de lésions infectieuses secondaires.

La moelle est repeuplée, des cellules hyperbasophiles y sont fréquentes.

Le syndrome biologique consiste en une hypoglobulinémie portant sur les trois immunoglobulines (précédée en général d'une hyper gamma-globulinémie).

Une augmentation de certains enzymes : lactico-deshydrogénase, transaminases, glutamopyruvique et oxalo-acétique, ornithine carbamoyne transferase et aldolase.

Une baisse de certains métabolites comme l'acide l. malique et le coenzyme N A D.

L'évolution de ce syndrome est variable : certains survenant tardivement sont bénins, d'autres sont précoces et peuvent entraîner la mort avant la restauration myéloïde. Le syndrome secondaire ne s'est manifesté que chez les sujets chez lesquels on a montré la réalité de la prise de la greffe. La prévention du syndrome secondaire pour Mathé est réalisée par deux méthodes : l'emploi de donneurs multiples, le traitement par l'amétophtérine. La conservation à 37° pendant 2 heures réduit la réaction secondaire chez la souris, mais, utilisée chez l'homme elle n'a pu permettre une restauration myéloïde.

Pour d'autres auteurs, Hathaway, Miller, les signes cliniques évoquant une réaction du greffon contre l'hôte chez l'animal comme chez l'homme, sont : des troubles gastro-intestinaux à type de diarrhée, une éruption morbilliforme, une hépatosplenomégalie, une pancytopenie avec moelle aplasique, des lésions de la peau avec dyskératose, des foyers de nécrose hépatique et surtout une infiltration histio-monocytoïde dans différents organes : la rate, les ganglions, la moelle, l'intestin ainsi que dans les espaces portes du foie.

Certaines cellules constituant les infiltrats sont inconstamment pyroninophiles alors qu'elles le sont toujours chez l'animal.

Ces signes cliniques ne sont pas spécifiques bien sûr, mais quand ils surviennent chez un sujet dont le pouvoir immunitaire est déficient et qui a reçu des cellules immunologiquement compétentes, dont on a pu prouver la greffe, ces symptômes évoquent fortement une réaction du greffon contre l'hôte.

2) Dans l'observation présentée, peut-on envisager le diagnostic de réaction du greffon contre l'hôte ?

Les symptômes observés sont survenus après un intervalle libre de 4 jours. L'enfant étant alors en bon état lorsque apparaissent des signes digestifs à type de diarrhée, des signes cutanés (éruption morbilliforme et scléroedème), un syndrome neurologique ainsi qu'un ictère. Il n'est pas signalé de splénomégalie, celle-ci étant considérée comme constante dans les réactions du greffon contre l'hôte par certains auteurs comme Miller.

Les signes histologiques sont eux aussi évocateurs : on retrouve des infiltrats de cellules mononucléées basophiles dans de nombreux

organes : dans les muqueuses digestives à la jonction muqueuse sous-muqueuse ; dans le foie ; dans la moelle osseuse ; dans la paroi des grosses artères.

Leur localisation la plus importante est dans le système nerveux à tous les étages. La ponction lombaire a ramené des cellules hyperbasophiles assez caractéristiques de la réaction du greffon contre l'hôte. Or, cette localisation ne semble pas fréquente puisqu'elle n'est signalée que par Miller et Mathé au cours du syndrome secondaire des leucémiques greffés ne l'a pas rencontrée.

Les cellules monocytoides sont ici dans l'ensemble pyroninophiles.

Le foie présente des foyers de necrose acideophile.

Le fait le plus troublant est que la peau même au niveau de l'éruption est normale, alors que les lésions histologiques semblent d'après les auteurs les plus fréquentes avec infiltrats de cellules histio-monocytoides dans le derme et l'épiderme et necrose à type de dyskératose.

Enfin, pour évoquer une réaction du greffon contre l'hôte il faut que le greffon ait colonisé le receveur et que l'on puisse en faire la preuve.

Dans les observations de Miller (28), Rosen (32) les chimérisme lymphocytaire XX/XY montre une greffe des cellules. Dans le cas présent, ni le chiffre des lymphocytes ne remonte, et leur culture reste toujours impossible. De même, on ne constate pas de repeuplement cellulaire au niveau de la moelle.

Enfin on peut considérer que la greffe a été très transitoire et de ce fait impossible à mettre en évidence, mais qu'elle peut cependant avoir été l'origine d'une réaction du greffon contre l'hôte (Dooren).

Dans certaines alymphocytoses, traitées par greffe ou transfusions de cellules allogéniques immunologiquement compétentes, il semble que soit intervenue une réaction du greffon contre l'hôte.

Hathaway (16-17-18) rapporte 3 observations d'enfants atteints d'alymphocytose congénitale avec vaccine extensive recevant des transfusions de sang. Dans les jours qui suivent apparaissent des troubles digestifs, une éruption, une hépatosplénomégalie et une pancytopenie. L'examen anatomopathologique montre des infiltrats cellulaires disséminés.

Miller (28) également après transfusion de cellules médullaires et prise de la greffe chez un enfant de 1 mois 1/2 constate une aggravation de l'état 12 jours après, le décès rapide de l'enfant et histologiquement des infiltrats diffus.

Dooren (6) signale chez un enfant traité par greffe de thymus et transfusion de cellules médullaires une infiltration de presque tous les parenchymes.

Dans ces cas, et dans l'observation citée on pourrait conclure à la survenue de la réaction du greffon contre l'hôte si l'évolution de l'alymphocytose non traitée ne montrait pas certaines analogies avec le syndrome secondaire.

3) Quelle est alors la place du syndrome alymphocytosique ?

En effet, Dooren (6) rapporte l'observation du frère de l'enfant ayant reçu une greffe de thymus et une transfusion médullaire. Il est constaté chez cet enfant non traité une diarrhée dès la 4^e semaine, un déficit en immunoglobulines mis en évidence à 9 semaines, une aggravation de l'état avec hyperthermie, exanthème sclérème et ictère, thrombopénie et granulopénie. L'enfant meurt à 11 semaines (il a reçu une transfusion sanguine la veille de sa mort). L'examen anatomopathologique montre en plus de l'aplasie thymique une aplasie médullaire, la peau de l'abdomen est le siège de lésions évoquant une réaction de greffon contre l'hôte (infiltrats du derme par des cellules lymphoïdes, ceux-ci envahissent la basale et l'épiderme qui est par endroits parakératosiques). Infiltrats lymphoïdes du foie, du tube digestif. En résumé lésions évoquant une réaction du greffon contre l'hôte ou un désordre auto-immun généralise chez un enfant alymphocytosique non traité par des thérapeutiques étiologiques.

L'exanthème morbilliforme, signe d'une réaction du greffon contre l'hôte se retrouve avec une particulière fréquence dans l'évolution spontanée de l'alymphocytose ; la biopsie de peau faite chez le malade de Dooren (6) avant tout traitement montre des infiltrats caractéristiques d'une réaction du greffon contre l'hôte.

Il semble donc difficile de conclure au sujet de l'alymphocytose :

- Dans la plupart des cas traités par des thérapeutiques étiologiques, la greffe de cellules immunologiquement compétentes semble avoir provoqué des lésions caractéristiques d'une réaction du greffon contre l'hôte, celles-ci ayant entraîné la mort dans des délais assez brefs (1 mois en moyenne).

- Mais puisque les mêmes signes cliniques, les mêmes lésions histologiques ont été retrouvées dans des observations où aucun traitement n'a été entrepris, ne peut-on envisager que l'allymphocytose soit elle-même la traduction d'un conflit immunologique ?

Ce conflit pouvant survenir avant la naissance. L'observation de Kadovacki (22) est fort intéressante à ce sujet : elle rapporte le cas d'un enfant qui présente un tableau d'allymphocytose et dont la culture de lymphocytes met en évidence un chimérisme lymphocytaire XX/XY, ceci avant toute thérapeutique. Il faut alors penser que les lymphocytes de la mère vont aller coloniser le fœtus et être cause d'une réaction du greffon contre l'hôte.

Il semble cependant difficile d'imaginer que ce conflit immunologique puisse commencer pendant la vie fœtale puisque ces enfants naissent sains.

- Enfin, troisième hypothèse, faisant intervenir un processus auto-immunogénéralisé. Plusieurs faits permettent d'envisager cette hypothèse :

Chez l'animal, en particulier chez la souris thymectomisé dans la période neo-natale, on provoque un déficit de l'immunité cellulaire, et un syndrome particulier (Wasting disease) rappelant le syndrome secondaire des greffés et aboutissant à la mort : les lésions histologiques sont elles aussi assez comparables avec hyperplasie réticulo-histiocytaires et aplasie lymphoïde. Ces animaux, le lapin surtout, ont avec une grande fréquence des anémies hémolytiques avec test de Coombs positif révélant un processus auto-immun.

Certaines souches de souris (N Z B) font spontanément des maladies auto-immunes. L'exa-

men histologique du thymus dans ces cas a montré des anomalies particulières : le thymus est hypertrophié, et renferme des formations folliculaires en grand nombre avec cellules plasmocytaires.

Good a montré que chez les animaux thymectomisés et dans les aplasies congénitales du thymus, la fréquence des maladies auto-immunes est plus grande.

Chez l'homme, le lupus érythémateux disséminé présente de grandes analogies histologiques avec la réaction du greffon contre l'hôte. De même dans la myasthénie, on constate dans le thymus des follicules à centre clair, lésions assez comparables à celles de la souris M Z B.

L'auto-immunisation est une perturbation de l'auto-tolérance normale, le thymus serait l'organe de la tolérance et De Vries pense que la plupart des manifestations cliniques et anatomopathologiques de l'alymphocytose (y compris la régression thymique) seraient des manifestations d'une maladie auto-immune.

Il est donc difficile d'avancer dans la compréhension de l'alymphocytose elle-même : est-ce un conflit immunologique en rapport avec une réaction du greffon contre l'hôte ? Est-ce un processus auto-immun généralisé ?

Mais pour en revenir au cas présent, les signes cliniques chez cet enfant jusque là bien portant, survenus après un intervalle libre de 4 jours après la transfusion de cellules médullaires, évoquent fortement une réaction du greffon contre l'hôte malgré les quelques atypicités qu'il présente. La greffe de cellules médullaires semble avoir déclenché une réaction du greffon contre l'hôte et entraîné la mort dans des délais assez brefs

(16 jours après la greffe).

En reprenant les durées d'évolution chez les enfants traités, celle-ci en moyenne est de 6 mois 1/2 contre 12 mois chez les enfants non traités, et après la tentative thérapeutique elle est de 1 mois. Il semble donc que les tentatives thérapeutiques soient responsables chez ces enfants d'une violente réaction du greffon contre l'hôte. Ceux-ci, du fait de leur déficit immunitaire sont plus sensibles et plus vulnérables à ces réactions immunologiques que les sujets normaux. Dans l'expérimentation animale les mêmes constatations ont été faites par Parrot et East chez des souris thymectomisées, l'injection de cellules étrangères a aggravé la "Wasting Disease" existante et le taux de mortalité.

Pour atténuer ces réactions comme celles des leucémiques irradiés, diverses tentatives ont été faites : injection de cellules médullaires après incubation de 2 heures à 37°.

Utilisation de donneurs multiples.

Utilisation d'immuno-dépresseurs.

Utilisation d'un nombre de cellules médullaires inférieur à 20×10^6 / Kg.

Malgré ces précautions, les tentatives restauratrices n'ont jamais permis de recréer l'immunité et semblent aggraver l'évolution de la maladie. On peut penser que les progrès concernant les thérapeutiques restauratrices découleront d'une meilleure compréhension de l'alymphocytose elle-même.

CONCLUSIONS

Après avoir rapporté une observation d'un enfant de sexe masculin atteint d'alymphocytose congénitale et traité au sixième jour de sa vie par une transfusion de cellules médullaires, nous discutons la possibilité de survenue d'une réaction du greffon contre l'hôte : en effet, les signes cliniques et anatomo-pathologiques permettent d'évoquer cette éventualité bien que le syndrome rapporté présente quelques atypicités avec ceux déjà observés dans des situations analogues ou avec le syndrome secondaire des greffés.

Ces constatations conduisent à faire un bilan des résultats des thérapeutiques restauratrices de l'immunité dans l'alymphocytose :

- Il n'a été constaté aucune restauration complète de l'immunité ; bien plus encore, la durée de vie moyenne des enfants traités est inférieure à celle des enfants non traités, la mort survenant dans un délai assez court après la greffe.

- Les dangers de tels traitements chez des enfants sans défense immunitaire doivent donc être mis en évidence.

- Enfin les échecs des greffes dans l'alymphocytose, thérapeutiques inspirées de l'expérimentation animale, doivent poser le pro-

blème de l'etiologie de la maladie elle-même, celle-ci semblant être différente de la thyroïdectomie néonatale pratiquée chez l'animal.

- Dans certaines observations, l'évolution spontanée de la maladie est fort proche de celle qui est soumise à une thérapeutique étiologique. L'alymphocytose ne serait-elle pas alors le reflet d'une réaction d'un greffon contre l'hôte, la greffe ayant pu survenir pendant la vie foetale à partir des cellules immunologiquement compétentes de la mère.

- D'autres faits incitent à rapprocher l'alymphocytose des maladies auto-immunes, le déficit thymique ne serait-il pas responsable du déficit immunologique et d'une perturbation de l'auto tolérance ?

Il semble bien impossible actuellement de conclure, une compréhension plus complète de la maladie apportera peut-être d'autres débouchés thérapeutiques.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : Julien MARIE

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1. ALLANEAU C.
Les tentatives thérapeutiques dans l'alympocytose congenitale.
Thèse, Paris, 1967.
2. ALLIBONE E.C., GOLDIE W. and MARMION B.P.
Pneumocystis Carinii pneumonia and progressive vaccina in siblings.
Arch. Dis. Child., 1964, 39, 26-34.
3. BETHENOD M., NIVELON J.L., GILLY J. (Mme)
POUILLAUDE J.M.
Un nouveau cas d'aplasie lympho-plasmocytaire avec agammaglobulinémie et pneumonie à "pneumocystis Carinii". Echee d'une greffe de thymus.
Pédiatrie, 1966, 21, 1, 87-94.
4. CAZAL P.
L'apparente dualité du système lymphoïde
Sa signification physiologique dans l'immunité et la tolérance.
Presse Médicale, 1966, 74, 47, 2401-2404.
1966, 74, 48, 2469-2473.
5. DE VRIES M.J., VAN PUTTEN L.M., BALWER M.
et VAN BEKKUM D.W.
Lésions suggérant une réactivité auto-immune chez des souris atteintes de la "runt disease" apres thymectomie neonatale.
Revue Franç. Etud. Clin. Biol., 1964, 9,

381-397.

6. DOOREN L.J., DE VRIES M.J., VAN BEKKUM D.W.,
CLEFON F.J., DE KONINCK J.
Sex-linked thymic epithelial hypoplasia
in two siblings.
J. Pédiatrie, 1968, 72, I, 51-62.
7. FREYCON F., JEUNE M., LARBRE F. et GERMAIN
D.
La lymphocytophtisie essentielle : apla-
sie lymphoplasmocytaire du nourrisson
avec alymphocytose et hypogamma-globuli-
némie.
J. Méd. Lyon, 1961, 42, 982, 147-192.
8. FREYCON F.
L'aplasie lymphoblastocytaire du nourris-
son avec alymphocytose et hypogamma-globu-
linémie.
Thèse Lyon, 1960.
9. FULGINITTI V.A., HATHAWAY W.E., PEARLMAN
D.S., BLACKBURN W.R., GITHENS J.H., CLAMAN
KEMPE C.H.
Dissociation of delayed hypersensibility
and antibody synthesis capacities in
man. Report of 2 siblings with thymic
dysplasia lymphoid tissue depletion and
normal immunoglobulin.
Lancet, 1966, 2, 5.
10. GOOD R.A. and GABRIELSEN A.E.
The thymus in immunobiology. Structure
function and role in disease.
New York 1964. Hoeber Medical Division,
Harper & Row.
11. GOOD R.A., GABRIELSON A.E., PERTERSON R.D.
and COOPER M.D.
The central lymphoid tissue in developmen-
tal immunology.
Ann. Int. Med. 1966, 64, 180.

12. GOOD R.A.
Disorders of the immune system.
Hosp. Pract. 1967, 2, 39.
13. GITLIN D. and CRAIG J.M.
The thymus and other lymphoid tissues in congenital agammaglobulinemia.
Thymic alymphoplasia and lymphocytic hypoplasia and their relation to infection.
Pediatrics, 1963, 32, 517-530.
14. GITLIN D., ROSEN F.S., and JANEWAY C.A.
I. The thymus and their lymphoid tissues in congenital agammaglobulinemia.
II. Delayed hypersensitivity and homograph survival in a child with thymic alymphoplasia.
Pediatrics, 1964, 33, 711-721.
15. GITLIN D., VAWTER G., and CRAIG J.M.
Thymic alymphoplasia and congenital aleukocytosis.
Pediatrics, 1964, 33, 2, 184-192.
16. HATHAWAY W.E., BRANGLE R.W., NELSON T.L. and ROECKEL I.E.
Aplastic anemia and alymphocytosis in an infant with hypogammaglobulinemia : graft versus-host-reaction.
The jour. of Pediatrics, 1966, 68, 5, 713-721.
17. HATHAWAY W.E., GITHENS J.H., BLACKBURN W. R., FULGINITI V. and KEMPE C.H.
Aplastic anemia, histocytosis and erythrodermia in Immunologically deficient children : probable human runt disease.
New England J. Med., 1965, 273, 18, 953.
18. HATHAWAY W.E., FULGINITI V., PIERCE C.W., GITHENS J.H., PEARLMAN D.S., MUSCHENHEIM F. and KEMPE C.H.
Graft versus host reaction following a

single blood transfusion.

J. Amer. med. Ass. 1967, 201, 13, 139-144.

19. HENNEQUET A., AMIEL J.L., SCHWARZENBERG L., LYON G., WATCHI J.M., CLOUP M., ALLANEAU C. et MARIE J.
Alymphocytose congénitale.
Transfusion de cellules médullaires à la naissance. Réaction du greffon contre l'hôte ?
Ann. de Pédiatr. 1968, 44, 45 /II, 2743 / P 707 ; 2751 / P 715.
20. HITZIG W.H., BIRO Z., BOSCH H., HUSER H.J.
Agamma globulinaemie und Alymphocystose mit schwund des lymphotischen Gewebes.
Helv. Paed. Acta 1958, 13, 551-585.
21. HITZIG W.H., KAY H.E.M. and COTTIER H.
Familial lymphopenia with agammaglobulinemia.
Lancet, 1965, 7404, 151-154.
22. KADOWAKI J.I., ZUELZER W.W., BROUGH A.J., THOMPSON R.I., WOOLLEY P.V., GRUBER D.
XX/XY lymphoid chimaerism in congenital immunological deficiency with thymic alymphoplasia.
Lancet, 1965, 2, 1152-1155.
23. MARIE J., HENNEQUET A., JARLIER H., WATCHI J.M., ROUX Ch., SEGUIN M. et RICHARDET J.M.
Agammaglobulinémie congénitale avec alymphocytose, atrophie lymphoïde et thymique.
Ann. de Pédiatr. 1965, 41, 38/39 - 8/9, 2135/P 507 - 2146/P 518.
24. MARIE J., HENNEQUET A., JARLIER H., CLOUP M., WATCHI J.M. et ALLANEAU C.
Alymphocytose congénitale.
Greffe thymique le 28è jour.
Ann. de Pédiatr. 1966, 42 50/12, 3060/

P. 804 - 3067 / P. 811.

25. MATHE G., SCHWARZENBERG L., DE VRIES M.J.
AMIEL J.L., CATTAN A., SCHNEIDER M., BINET
J.L., TUBIANA M., HALANNE C., SCHWARZMANN
V., NORDMANN R.

Les divers aspects du syndrome secondaire
complicant les transfusions allogéniques
de moelle osseuse ou de leucocytes chez
des sujets atteints d'hémopathies mali-
gnes.

Europ. J. Cancer, 1965, I, 75, 113.

26. MILLER J.F.A.P.

Role of the thymus in transplantation
immunity.

Ann. New York Acad. Sci., 1962, 99, 340.

27. MILLER J.F.A.P.

Immunity and the thymus.

Lancet, 1963, I, 43.

28. MILLER J.F.A.P.

Thymic Dysplasia (Swiss Agammaglobuline-
mia) graft versus-host reaction following
bone marrow transfusion.

J. Pediatr. 1967, 70, 730.

29. NEZELOF Ch., JAMMET M.L., LORTHOLARY P.,
LABRUNE B., LAMY M.

L'hypoplasie héréditaire du thymus ; sa
place et sa responsabilité dans une ob-
servation d'aplasie lymphocytaire normo-
plasmocytaire et normo-globulinémique du
nourrisson.

Archives fr. de pediatri. 1964, 21, 8,
897-920.

30. NEZELOF Ch.

Classification des maladies immunodéfi-
citaires.

Archives fr. de pédiatr., 1968, 7.

31. ROSEN F.S., GITLIN D. and JANEWAY C.A.
Alymphocytosis, agammaglobulinemia, homo-
grafts, and delayed hypersensitivity.
Study of a case.
Lancet, 1962, 7252, 380-381.
32. ROSEN F.S., GOTOFF S.P., CRAIG J.M.,
RITCHIE J., and JANEWAY C.A.
Further observations of the Swiss type
of agamma globulinemia (alymphocytosis)
(The effect of syngeneic bone-marrow
cells).
New England J. Med., 1966, 274, 1, 18-21.
33. SEDALLIAN P.
La pathogénie des déficiences immunitaires
et des hyperplasies réticulaires associées
aux déficiences immunitaires.
Presse Médicale 1967, 72, 22, 1097-1100.
1967, 75, 23, 1171-1176.
34. SUTHERLAND D.E.R., ARCKER O.K., PETERSEN
P.D.A., OCKERT T. and GOOD R?A.
Development of "auto-immune processus" in
rabbits subjected to neonatal removal of
central lymphoid tissue.
Lancet, 1965, I, 130.
35. VILLEMIN P.
Alymphocytose et risque vaccinal.
Thèse Paris, 1965.
36. WHITE C.M.
Vaccina gangrenosa due to hyppogammaglo-
bulinaemia.
Lancet, 1963, I, 969.

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

--

